

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. L. Demling)

VERÄNDERUNGEN DER DISACCHARIDASEN
DER DÜNNDARMSCHLEIMHAUT DER RATTE
UNTER ZYTOSTATISCHER BEHANDLUNG
MIT 5-FLUOROURACIL

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Hedwig Barbara Elisabeth Müller
aus Berndorf

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. L. Demling)

VERÄNDERUNGEN DER DISACCHARIDASEN
DER DÜNNDARMSCHLEIMHAUT DER RATTE
UNTER ZYTOSTATISCHER BEHANDLUNG
MIT 5-FLUOROURACIL

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Hedwig Barbara Elisabeth Müller
aus Berndorf

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Priv.-Doz. Dr. G. Hartwich

Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Februar 1976

VERÄNDERUNGEN DER DISACCHARIDASEN

DER DÜNNDARMSCHLEIMHAUT DER RATTE

UNTER ZYTOSTATISCHER BEHANDLUNG

MIT 5 - FLUOROURACIL



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I N H A L T

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
2. <u>Material und Methoden</u>	3
2,1. Verwendete Substanzen	3
2,2. Auswahl der Tiere und Gewinnung des Materials	4
2,3. Art der Behandlung	5
2,4. Bestimmungsmethoden	5
2,5. Statistische Berechnungen	10
3. <u>Ergebnisse</u>	10
3,1. Normalwerte	10
3,2. Versuche mit 5 - Fluorouracil	12
3,2,1. Behandlungsart	13
3,2,2. Makroskopische Aspekte	13
3,2,3. Histologische Veränderungen	14
3,2,4. Verhalten der Disaccharidasen	20
4. <u>Diskussion</u>	30
4,1. Aufbau der Dünndarmmucosa	30
4,2. Zellerneuerung im Magen-Darmkanal	30
4,3. Störfaktoren im Zellerneuerungs- mechanismus	31
4,4. Beeinflussung der Disaccharidasen der Dünndarmschleimhaut der Ratte unter Behandlung mit 5 - Fluorouracil	32
5. <u>Zusammenfassung</u>	36
6. <u>Tabellarischer Anhang</u>	39
7. <u>Literaturangaben</u>	45

1	<u>Handboek der Letteren</u>	1/2
2	<u>Handboek der Wetenschappen</u>	1/2
3	<u>Handboek der Rechten</u>	1/2
4	<u>Handboek der Geneeskunde</u>	1/2
5	<u>Handboek der Landbouw</u>	1/2
6	<u>Handboek der Handel</u>	1/2
7	<u>Handboek der Kunst</u>	1/2
8	<u>Handboek der Letteren</u>	1/2
9	<u>Handboek der Wetenschappen</u>	1/2
10	<u>Handboek der Rechten</u>	1/2
11	<u>Handboek der Geneeskunde</u>	1/2
12	<u>Handboek der Landbouw</u>	1/2
13	<u>Handboek der Handel</u>	1/2
14	<u>Handboek der Kunst</u>	1/2
15	<u>Handboek der Letteren</u>	1/2
16	<u>Handboek der Wetenschappen</u>	1/2
17	<u>Handboek der Rechten</u>	1/2
18	<u>Handboek der Geneeskunde</u>	1/2
19	<u>Handboek der Landbouw</u>	1/2
20	<u>Handboek der Handel</u>	1/2
21	<u>Handboek der Kunst</u>	1/2
22	<u>Handboek der Letteren</u>	1/2
23	<u>Handboek der Wetenschappen</u>	1/2
24	<u>Handboek der Rechten</u>	1/2
25	<u>Handboek der Geneeskunde</u>	1/2
26	<u>Handboek der Landbouw</u>	1/2
27	<u>Handboek der Handel</u>	1/2
28	<u>Handboek der Kunst</u>	1/2
29	<u>Handboek der Letteren</u>	1/2
30	<u>Handboek der Wetenschappen</u>	1/2
31	<u>Handboek der Rechten</u>	1/2
32	<u>Handboek der Geneeskunde</u>	1/2
33	<u>Handboek der Landbouw</u>	1/2
34	<u>Handboek der Handel</u>	1/2
35	<u>Handboek der Kunst</u>	1/2
36	<u>Handboek der Letteren</u>	1/2
37	<u>Handboek der Wetenschappen</u>	1/2
38	<u>Handboek der Rechten</u>	1/2
39	<u>Handboek der Geneeskunde</u>	1/2
40	<u>Handboek der Landbouw</u>	1/2
41	<u>Handboek der Handel</u>	1/2
42	<u>Handboek der Kunst</u>	1/2
43	<u>Handboek der Letteren</u>	1/2
44	<u>Handboek der Wetenschappen</u>	1/2
45	<u>Handboek der Rechten</u>	1/2
46	<u>Handboek der Geneeskunde</u>	1/2
47	<u>Handboek der Landbouw</u>	1/2
48	<u>Handboek der Handel</u>	1/2
49	<u>Handboek der Kunst</u>	1/2
50	<u>Handboek der Letteren</u>	1/2



1. Einleitung

Die Behandlung maligner Tumoren ist heute zu einer zentralen Aufgabe der Medizin geworden.

Obwohl die Bemühungen verstärkt auf eine verbesserte Tumor-Frühdagnostik gerichtet sind, werden dennoch viele Malignome zu spät entdeckt, d.h. zu einem Zeitpunkt, an dem die konventionellen Maßnahmen ("Stahl und Strahl") keine Heilungschancen mehr versprechen. In diesen Fällen kann eine Zytostatika-Therapie versucht werden.

Es lassen sich mehrere Gruppen zytostatisch wirksamer Substanzen unterscheiden (Alkylantien, Antimetabolite, Antibiotika, Pflanzenalkaloide u.a.). Sie alle hemmen den Generationszyklus der Tumorzellen an bestimmten Stellen und verhindern somit das Wachstum neoplastischen Gewebes.

Die schädigende Wirkung der Zytostatika ist nicht selektiv auf Tumorzellen beschränkt. Unter dem Einfluß von Zytostatika ist auch eine Hemmung der zellulären Antikörperbildung nachweisbar. Dieser Effekt wird heute vielfach dazu ausgenutzt, um Immunreaktionen bei Autoaggressionskrankheiten oder bei Organtransplantationen zu unterdrücken, bzw. abzuschwächen.

In Mitleidenschaft gezogen werden aber auch andere, gesunde Körperzellen, bevorzugt Zellen mit starker Proliferationstendenz, wie Knochenmark, lymphatisches Gewebe, Hautanhangsgebilde, Gonaden und Epithelien des Magen-Darm-Kanals. Besonders nach aggressiven Stoß-

behandlungen oder den heute häufig durchgeführten zytostatischen Kombinationsbehandlungen ist mit erheblichen Nebenwirkungen zu rechnen. Leukozytopenien, Störungen der Gonadenfunktion, wie Amenorrhoe, Oligo- und Azoospermien oder auch schwere Schleimhautschäden im Magen- Darm-Kanal, wie ulzerierende Enteritiden mit Diarrhoeen wurden wiederholt beobachtet.

Die morphologischen und proliferationskinetischen Veränderungen der Dünndarmschleimhaut unter zytostatischer Behandlung sind durch zahlreiche Untersuchungen hinreichend bekannt. (2, 8, 9, 11, 20, 24.)

Uns interessierte nun die Frage, in wieweit die morphologischen Veränderungen der Darmschleimhaut mit funktionellen Abweichungen verknüpft sind.

Unser Interesse galt speziell den Disaccharidasen, die in der Bürstensaummembran des Dünndarmepithels lokalisiert sind. Sie sind für die Spaltung der Nahrungsdissaccharide verantwortlich. Ein Mangel dieser Enzyme verursacht eine Disaccharidmalabsorption und könnte die Tumorkachexie zytostatisch behandelter Patienten beschleunigen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Verhalten der Disaccharidasen der Dünndarmschleimhaut unter zytostatischer Behandlung mit 5-Fluorouracil, einem Vertreter der Substanzgruppe der Antimetabolite mit besonders ausgeprägter Darmwirksamkeit, zu untersuchen.

Die Versuche wurden an Ratten durchgeführt.

2. M a t e r i a l u n d M e t h o d e n

2,1. V e r w e n d e t e S u b s t a n z e n

Glucose-Oxydase (GOD)	C.F.Boehringer, Mannheim
Peroxydase (POD)	C.F.Boehringer, Mannheim
Human-Albumin reinst	Behringwerke, Marburg/Lahn
o-Dianisidin p.A.	Fluka AG, Buchs, Schweiz
α -D-Lactose p.A.	Serva, Heidelberg
Saccharose p.A.	Serva, Heidelberg
α -D-Glucose p.A.	Serva, Heidelberg
D-Cellobiose p.A.	Serva, Heidelberg
Maltose p.A.	E. Merck, Darmstadt
Tris (Hydroxymethyl)- aminomethan	C.F.Boehringer, Mannheim
Maleinsäure p.A.	Fluka AG, Buchs, Schweiz
Folin-Ciocalteu-Reagenz	E. Merck, Darmstadt
Kupfer (II)- Sulfat- 5-hydrat p.A.	E. Merck, Darmstadt
Kaliumnatriumtartrat p.A.	E. Merck, Darmstadt
Natriumcarbonat p.A.	E. Merck, Darmstadt
Fluorouracil ^R	Deutsche Hoffmann-La Roche Grenzach

2,2. Auswahl der Tiere und Gewinnung des Materials

Für die eigenen Untersuchungen wurden ausschließlich männliche SPF-Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 180 - 200 g verwendet. (Bezugsquelle: Mus Rattus AG, Spezialversuchstierzuchten 8011 Brunenthal).

Die Ratten wurden unter gleichbleibenden Bedingungen gehalten, 6 Tiere pro Käfig. Die Ernährung erfolgte mit Altromin^R - Trockenfutter. (Bezugsquelle: Firma Altromin GmbH, Lage/Lippe). Aqua ad libitum.

Jeweils 6 Ratten wurden zu definierten Zeitpunkten (in der Regel um 7 Uhr und um 19 Uhr) durch cervikale Dislokation getötet.

Der Dünndarm, der bei der Ratte 100-120 cm lang ist (16), wurde am Pylorus abgetrennt. Das Duodenum (die dem Pylorus folgenden 3 cm Dünndarm) und ein Teil des oberen Jejunums (8 - 13 cm hinter dem Pylorus) wurden entnommen und longitudinal aufgeschlitzt. Nach vorsichtigem Reinigen wurde jeweils die Mucosa mit einem Scalpell abgeschabt.

Die gewonnenen Partikel wurden sofort in einer luftdichten Kammer bei -20° C. bis zur Aufarbeitung eingefroren. Ein Aktivitätsverlust ist dabei nicht zu befürchten (1).

Nach Dahlqvist (5) soll auch nach Monaten der Aufbewahrung kein Verlust der Disaccharidase-Aktivitäten auftreten.

Die gewonnenen Mucosapartikel wurden in Stichproben auf ihre morphologische Homogenität untersucht.

Anteile der Muscularis mucosae und Submucosa waren

darinnen nicht enthalten.

Für die histologische Untersuchung wurden jeweils Teile der einzelnen Darmabschnitte in 10 %-igem Formalin fixiert.

2,3. A r t d e r B e h a n d l u n g

Pro Versuchsreihe wurden in der Regel 60 Ratten eingesetzt. Nach Erreichen von steady-state-Bedingungen (10-14 Tage nach dem Antransport der Tiere) wurde 5-Fluorouracil^R in 3 Versuchsreihen mit unterschiedlicher Dosierung intraperitoneal verabreicht. Die Einzeldosis wurde in ca. 1 ml Flüssigkeit gelöst.

Dosierung:

1. Stoßversuch mit 1 x 100 mg/kg KG
2. Stoßversuch mit 1 x 250 mg/kg KG
3. Langzeitversuch mit 8 x 12,5 mg/kg KG

(Abstand: jeweils 24 Std.)

2,4. B e s t i m m u n g s m e t h o d e n

Die Schleimhautpartikel wurden in 1,5 ml Aqua bidest. im Glashomogenisator bei 200 - 300 U/min ca. 30 sec unter Eiskühlung homogenisiert.

Verdünnungen dieses Homogenats wurden zur Bestimmung der Disaccharidasen Saccharase, Lactase, Maltase und Cellobiase verwendet. In Bezug zu deren Aktivität erwies sich bei der Saccharase-Bestimmung eine Verdünnung von 1:20, bei der Bestimmung der Lactase und der Cellobiase die Verdünnung von 1:10 und bei der Maltasebe-

stimmung eine Verdünnung von 1:100 als zweckmässig.

Die Enzyme wurden, wie allgemein üblich, nach den jeweiligen Substraten benannt.

Als Bestimmungsmethode wählten wir eine von Dahlqvist (6) entwickelte, im Vergleich zur Originalmethode (5) modifizierte Zweistufenmethode, die als Mikromethode angewendet werden kann.

Dabei wird in einem ersten Schritt das eingesetzte Disaccharid in die betreffenden Monosaccharide gespalten. In einem zweiten Schritt wird die freigesetzte Glucosemenge nach der GOD - POD - Methode bestimmt.

Der Methode liegt folgendes Prinzip zugrunde:

1. Oxydation der Glucose durch das Enzym Glucoseoxydase zu Gluconolacton, wobei Gluconolacton in wässriger Lösung in Gluconsäure übergeht:



2. Das bei der Reaktion entstehende Wasserstoffperoxyd dehydriert in Gegenwart von Peroxydase (POD) o-Dianisidin unter Bildung eines rotbraunen Farbstoffes:



Die Zunahme der Intensität des Farbstoffes wird im Spektrofotometer bei einer Wellenlänge von 430 nm bis 480 nm bestimmt und ist somit ein Maß für die Disaccharidasenaktivität.

Zur Prüfung der Meßgenauigkeit wurden Eichkurven mit drei verschiedenen Glucose-Standardlösungen aufgestellt. Die

Extinktionen wurden fotometrisch bei einer Wellenlänge von 450 nm gemessen (Tab.1, Abb.2)

GLUKOSEEICHKURVE

Glukosemenge in ug	Extinktionen bei 450 nm	
	1	2
20	0,148	0,150
60	0,390	0,395
100	0,605	0,610

Tabelle 1: Extinktionen von drei verschiedenen Glucose-Standardlösungen (Doppelbestimmungen), gemessen bei 450 nm

Glukose - Eichkurve

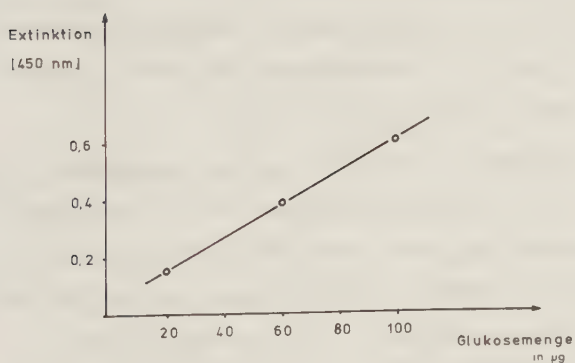


Abb.2: Glucose-Eichkurve nach den Werten der Tabelle 1

Aus den Extinktionen der einzelnen Ansätze und denen der bei jedem Ansatz mitgeführten Glucose-Standards lassen sich die Aktivitäten der Disaccharidasen bestimmen.

Die Aktivitäten wurden auf den Eiweißgehalt der einzelnen Schleimhautproben bezogen.

Die Proteinbestimmung erfolgte nach der von Lowry et al. (18) modifizierten Methode von Folin - Ciocalteu (12).

Die große Empfindlichkeit der Methode beruht darauf, daß sich zwei Farbreaktionen gleichzeitig abspielen, einmal die Biuret-Reaktion der Peptid-Bindung mit Kupfer in alkalischer Lösung und zum anderen die Reduktion der Phosphor-Molybdänsäure und der Phosphor-Wolframsäure durch die aromatischen Aminosäuren Tyrosin und Tryptophan.

Die Extinktionen wurden bei einer Wellenlänge von 580 nm gemessen.

Zur Prüfung der Meßgenauigkeit wurden zunehmende Mengen einer Eiweiß-Standardlösung eingesetzt und Eichkurven aufgestellt (Tab.2, Abb.3).

Bezieht man die Aktivitäten auf den Proteingehalt, so lassen sich die gefundenen Werte in internationalen Einheiten pro Gramm Protein (U/g Protein) angeben.

Dabei entspricht 1 U der Enzymmenge, die ein μMol Substrat pro Minute bei 25°C . umzusetzen vermag.

PROTEINEICHKURVE

Proteinmenge in mg	Extinktionen bei 580 nm	
	1	2
0,05	0,060	0,060
0,1	0,121	0,120
0,15	0,180	0,181
0,2	0,232	0,235
0,25	0,292	0,290

Tabelle 2: Extinktionen steigender Mengen einer Eiweiß-Standardlösung (Doppelbestimmungen), gemessen bei 580 nm.

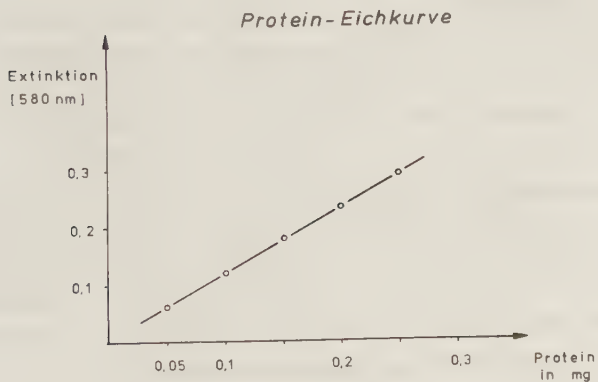


Abb.3: Protein-Eichkurve nach den Meßergebnissen der Tab.2.

2,5. Statistische Berechnungen

Die im Regelfall pro Zeitpunkt ermittelten 6 Werte wurden einer einfachen Varianz-Analyse unterzogen und auf Homogenität der verschiedenen Zeitpunkte untersucht. Bei Heterogenität wurde der Paarvergleich nach dem Test von Scheffe durchgeführt. (22)

3. Ergebnisse

3,1. Normalwerte

In Vorversuchen fanden sich in den gewählten Darmabschnitten für die Disaccharidasen folgende Normalwerte:

	Duodenum	Jejunum
Saccharase	$\bar{x} = 56,5$ $s = 18,7$	$\bar{x} = 127,3$ $s = 22,0$
Lactase	$\bar{x} = 3,7$ $s = 1,6$	$\bar{x} = 22,9$ $s = 8,5$
Maltase	$\bar{x} = 283,8$ $s = 76,5$	$\bar{x} = 430,7$ $s = 51,7$
Cellobiase	$\bar{x} = 1,1$ $s = 0,4$	$\bar{x} = 6,4$ $s = 2,4$

Tab.3:Eigene Normalwerte der Disaccharidasen in U/gProt.

im Duodenum und Jejunum der Ratte (n = 15).

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

n = Anzahl der Tiere

In den untersuchten Darmabschnitten fanden sich die höchsten Aktivitäten für Maltase, dann folgten mit fallenden Werten Saccharase, Lactase und Cellobiase. Im oberen Jejunum waren die Aktivitäten aller Disaccharidasen besonders hoch, deutlich niedriger im Duodenum.

Dies von uns gefundene Verhalten der Disaccharidaseaktivitäten steht in Übereinstimmung mit der einschlägigen Literatur (13).

Trotz weitgehend gleicher Voraussetzungen (nur männliche Tiere gleicher Rasse, gleichen Gewichts und gleicher Bezugsquelle) wichen die Disaccharidasewerte in Tiergruppen, die aus verschiedenen Transporten stammten, von den ermittelten Normalwerten ab.

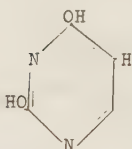
Bei Messungen direkt oder wenige Tage nach dem Transport fanden sich erniedrigte Werte, besonders ausgeprägt während einer Hitzeperiode.

Die Tiere hatten während des 24-stündigen Transports zwar Futter, aber kein Wasser.

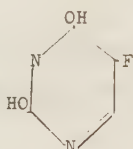
Wir begannen daher erst jeweils nach Erreichen von steady-state-Bedingungen (etwa 10 - 14 Tage nach dem Antransport) mit unseren Versuchen.

3.2. Versuche mit 5-Fluorouracil

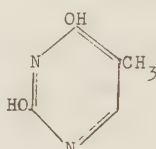
5-Fluorouracil gehört zu den Antimetaboliten. Es ist fluoriertes Pyrimidin und hat die gleiche chemische Strukturformel wie das natürliche Uracil, mit dem Unterschied, daß ein Wasserstoffatom in 5 - Stellung durch ein Fluoratom ersetzt ist.



Uracil



5-Fluorouracil



Thymin

Durch Methylierung von Desoxyuridylsäure zu Thymidylsäure blockiert 5-Fluorouracil die DNS-Synthese und hemmt somit die Entwicklung und Vermehrung von Zellen mit hoher Teilungsrate. Daher wird 5-Fluorouracil zur Hemmung des Wachstums von neoplastischem Gewebe verwendet. Dieser Effekt ist aber nicht so spezifisch, daß nicht auch andere Gewebe mit schneller Zellteilung betroffen würden. So muß man bereits bei therapeutischen Dosen gleichzeitig auch mit einer Störung der Funktion des Knochenmarks, des Magen-Darm-Trakts und der Keimdrüsen rechnen. In der Klinik wird 5-Fluorouracil vorwiegend zur zytostatischen Behandlung von Mamma-, Rectum-, Colon- und Bronchialkarzinomen in Mono- oder Kombinationstherapie angewandt. Dabei können Nebenwirkungen wie Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Stomatitis, Alopezie, Leukopenie, Thrombozytopenie o.ä. auftreten.

Beim Menschen werden Dosierungen von 15 mg/kg KG täglich über mehrere Tage empfohlen.

Bei Ratten liegt die toxische Dosis über 50 mg/kg KG.

3,2,1. Behandlungsseri

Für die Versuchsreihen wählten wir 2 Stoßbehandlungen mit hoher Dosierung (1 x 100 mg/kg KG und 1 x 250 mg/kg 5-Fluorouracil) und eine kontinuierliche Dauerbehandlung mit niedriger Einzeldosierung (8 x 12,5 mg/kg KG im Abstand von jeweils 24 Std.)

3,2,2. Makroskopische Aspekte

Nach 8 x 12,5 mg/kg KG zeigten die Tiere keinerlei Veränderung.

Dagegen war die Vitalität nach Verabreichung von 1 x 100 mg/kg KG ab dem 3. Tag vermindert; bei einzelnen Ratten traten Durchfälle auf. Kein Tier starb vorzeitig.

Nach 1 x 250 mg/kg wirkten die Ratten schon nach 48 Std. deutlich geschädigt. Die Nahrungsaufnahme war vermindert. Vom 3. Tag an wiesen fast alle Tiere nicht-hämorrhagische Durchfälle auf. 18 Tiere starben vor Versuchsende.

Der Darm wirkte in der Gruppe, die 8 x 12,5 mg/kg erhalten hatte, ab dem 4. Tag entzündlich verändert.

Nach 1 x 250 mg/kg war der Darm schon nach 48 Std. entzündlich verändert, nach 72 Std. ödematös aufgetrieben, mit wässrigem Darminhalt. Die z.T. hämorrhagisch imbierte Schleimhaut schien vermindert. Nach 96 Std. schien der Darm wieder erholt.

Diese Veränderungen waren in der Versuchsreihe mit 1 x 100 mg/kg ähnlich, aber weniger stark ausgeprägt.

3,2,3. Histologische Veränderungen

Am deutlichsten waren die histologischen Veränderungen nach dem Stoßversuch mit 1 x 250 mg/kg 5 - Fluorouracil ausgeprägt.

48 Std. nach Injektion des Zytostatikums war die Darmschleimhaut bereits deutlich verändert. Die Zotten waren verkürzt; im verbreiterten Zottenstroma zeigte sich eine Rundzellinfiltration. Die Zahl der Becherzellen war erheblich reduziert. (Abb. 6, 6a)

An den beiden folgenden Tagen zeigten sich die degenerativen Schleimhautveränderungen in zunehmendem Maße. Die Zotten waren stark verkürzt und verplumpt. An den Zottenspitzen waren vereinzelt mottenfraßähnliche Defekte zu sehen. Das Zottenstroma wies eine massive Rundzellinfiltration auf. (Abb. 7, 7a)

Nach 120 Std. hatte sich die Schleimhaut morphologisch weitgehend erholt. Im histologischen Bild zeigten sich gehörig lange Krypten, schlanke Zotten mit nur noch geringer Rundzellinfiltration. Als Ausdruck gesteigerter Regenerationstätigkeit waren vermehrt Becherzellen und eine größere Anzahl von Mitosen nachweisbar. (Abb. 8, 8a, 8b)

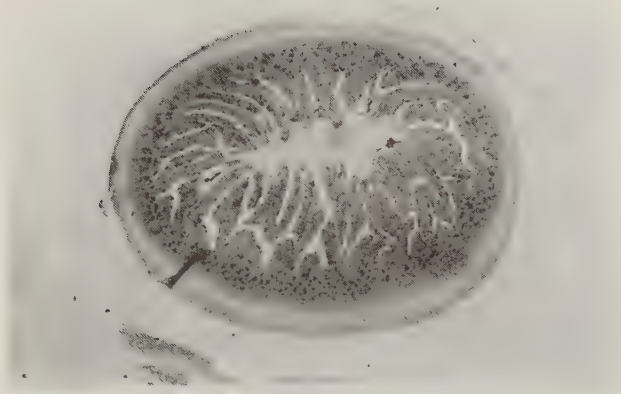


Abb.4 Querschnitt eines gesunden Rattenjejunums. (PAS - Fbg., 25-fache Vergr.)

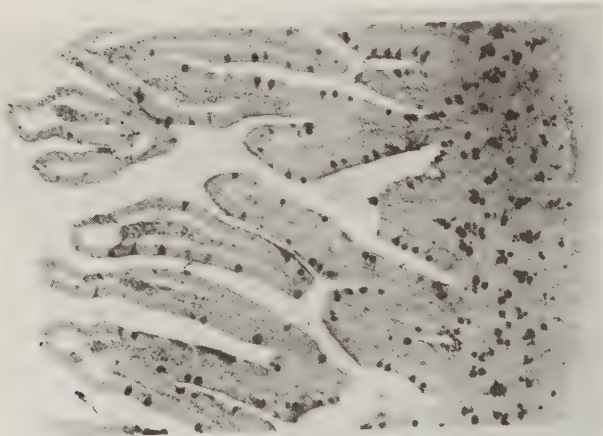


Abb.5 Detailvergrößerung von Abb.4.
Regelrechte, schlanke Dünndarmzotten
mit normalem Becherzellgehalt.
(PAS - Fbg., 100-fache Vergr.)

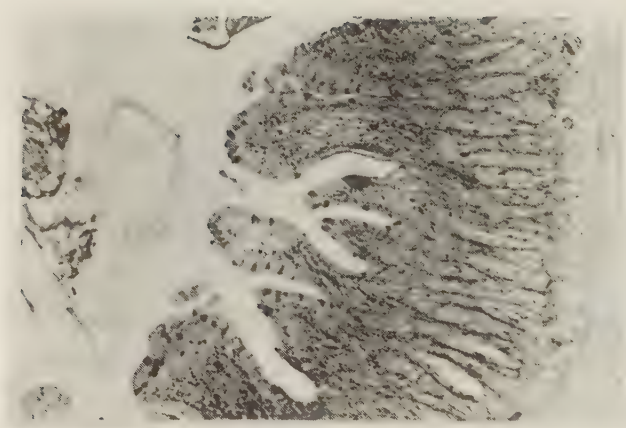


Abb.6 Jejunal Schleimhaut der Ratte 48 Std.
nach 1 x 250 mg/kg 5-Fluorouracil.
Abgeflachte und verplumpte Zotten
mit rundzelliger Infiltration. Ver-
breiterung des Zottenstromas.

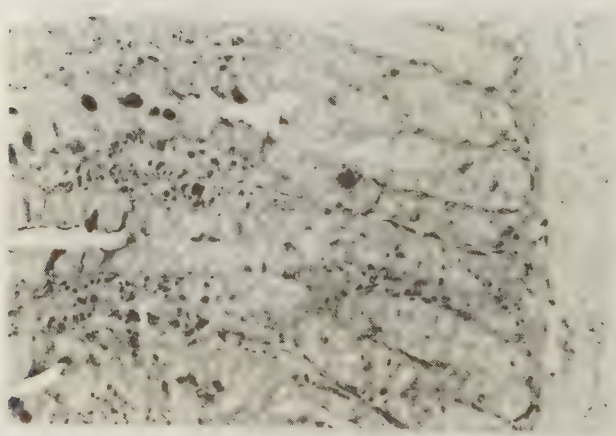


Abb.6a Detailvergrößerung von Abb.6.
Unregelmäßige und verschwommene
Anordnung der Zellen. Deutlicher
Becherzellschwund.

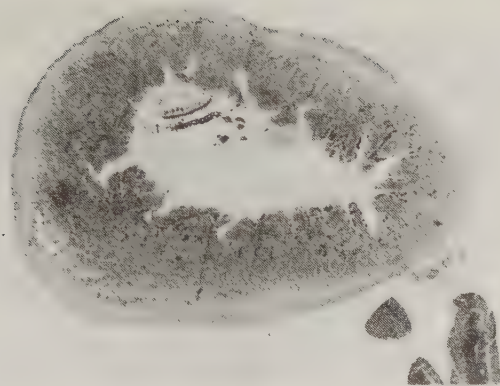


Abb.7 Querschnitt eines Rattenjejunums 96 Std.
nach 1 x 250 mg/kg 5 Fluorouracil.
Scheinbar kompaktere und verschmälerte
Schleimhaut mit weitgehend verplumpten
Zotten.

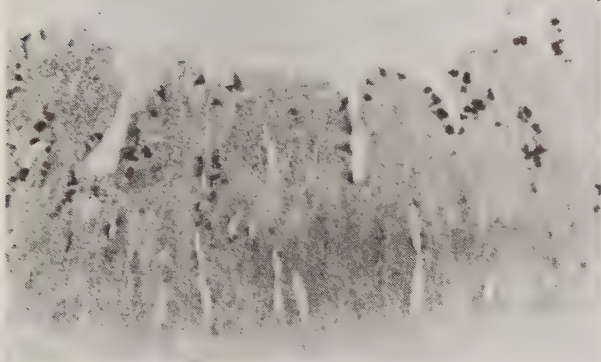


Abb.7a Detailvergrößerung von Abb.7.
Stark verkürzte Zotten mit massiver
Rundzellinfiltration und Verbreiterung
des Zottenstromas. Die Krypten sind
tubulusartig transformiert.

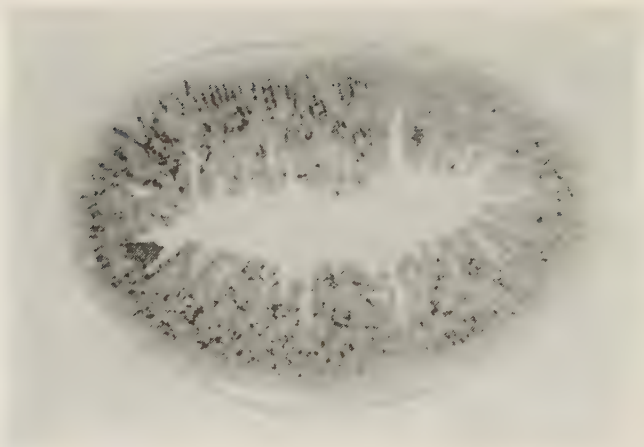


Abb.8 Querschnitt eines Rattenjejunums 120 Std.
nach 1 x 250 mg/kg 5-Fluorouracil. Weit-
gehende restitutio ad integrum der Schleim-
haut mit schlankem Zottenrelief.

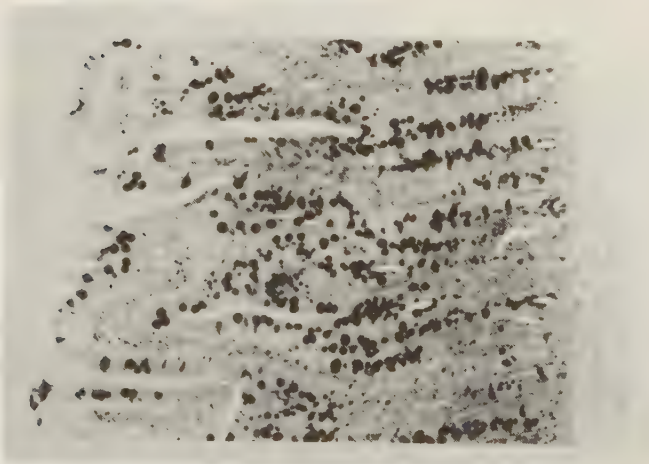


Abb.8a Detailvergrößerung von Abb.8.
Schlanke Zotten mit geringer Rundzell-
infiltration im Stroma, gehörig langen
Krypten und reichlich Becherzellen.



Abb.8b Detailvergrößerung von Abb. 8a.
Schlanke Krypten mit dicht liegenden
Becherzellen. Vereinzelt Mitosen.

3,2,4. Verhalten der Disaccharidasen

Nach Applikation von 1 x 100 mg/kg KG konnten wir ein deutliches Absinken aller Disaccharidasenwerte verzeichnen. (Tab. 4 und 5)

Die Saccharase-Aktivitäten der Duodenalschleimhaut sanken in den ersten 3 Tagen über 90 % ab. In den darauf folgenden Tagen kam es zu einem Anstieg, der sogar den Ausgangswert übertraf; dann folgte ein erneuter Abfall. Im Jejunum erstreckte sich der Saccharase-Aktivitätsverlust über 4 Tage, in den darauf folgenden 24 Std. kam es zu einer raschen Erholung, wobei das Aktivitätsdefizit etwa zur Hälfte ausgeglichen wurde; anschließend kam es erneut zu einem langsamen Absinken der Saccharasewerte.

Ein ähnliches Verhalten zeigten die Maltase-, Laktase- und Cellobiase-Aktivitäten in den beiden untersuchten Darmabschnitten:

Aktivitätsverlust in den ersten 3-4 Tagen; Erholungsphase in den folgenden 1-2 Tagen; dann wieder eine Phase der Aktivitätsreduktion.

Die Veränderungen der Lactase- und Cellobiase-Aktivitäten waren allerdings nur gering und statistisch nicht signifikant.

Während im Duodenum die Disaccharidasen ihr Aktivitätsminimum schon nach den ersten 2-3 Tagen aufwiesen und deren Erholungsphase dann bis zum 7. Tag andauerte, erreichten die Disaccharidase-Aktivitäten im Jejunum erst am 4. Tag ihre tiefsten Werte; die Erholungsphase war in der Regel aber erst 1-2 Tage später abgeschlossen.

Der Aktivitätsanstieg der Erholungsphase war im Duodenum wesentlich deutlicher ausgeprägt als im Jejunum. Teilweise wurden sogar die Ausgangswerte übertroffen. (Saccharase, Cellobiase) (Abb.9,10,11,12)

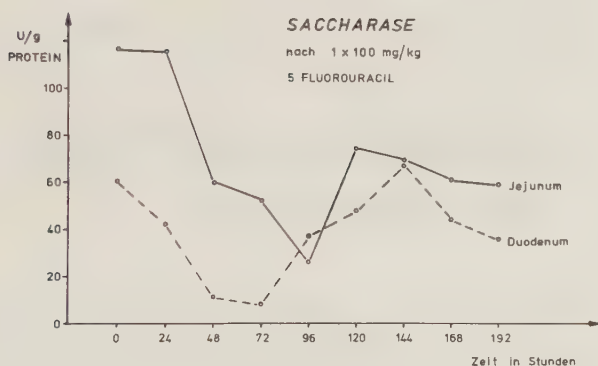


Abb.9: Saccharase-Aktivitäten in der Dünndarmschleimhaut der Ratte nach 1 x 100 mg/kg 5-Fluorouracil. Mediane aus jeweils 6 Meßwerten.

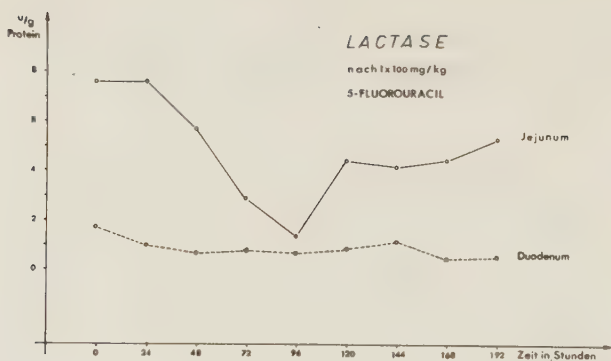


Abb.10: Lactase-Aktivitäten in der Dünndarmschleimhaut der Ratte nach 1x100 mg/kg 5-Fluorouracil.
Mediane aus jeweils 6 Meßwerten.

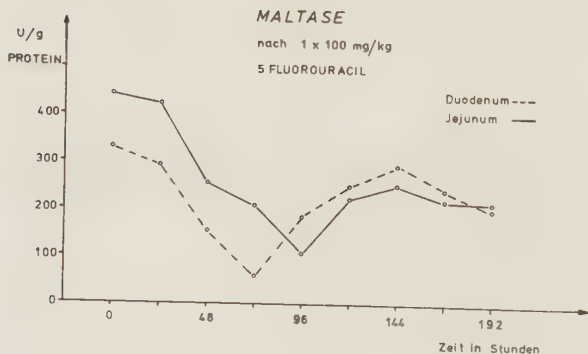


Abb.11: Maltase-Aktivitäten in der Dünndarmschleimhaut der Ratte nach 1 x 100 mg/kg 5 Fluorouracil.
Mediane aus jeweils 6 Meßwerten.

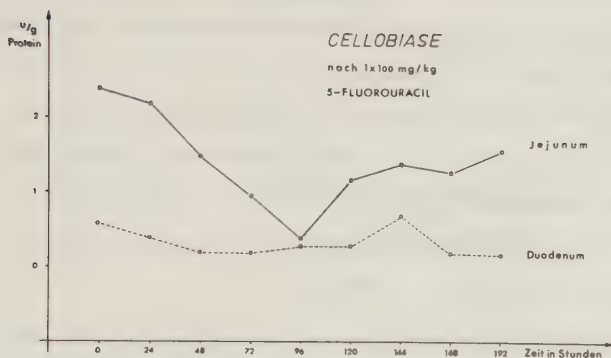


Abb.12: Cellobiase-Aktivitäten in der Dünndarmschleimhaut der Ratte nach 1 x 100 mg/kg KG 5-Fluorouracil. Mediane aus jeweils 6 Meßwerten.

Im 2 Stoßversuch mit 1 x 250 mg/kg 5 Fluorouracil war das Absinken der Disaccharidasen-Aktivität noch viel deutlicher ausgeprägt (Tab. 6 und 7).

Bemerkenswert war der schon innerhalb der ersten 12 Std. statistisch signifikante Aktivitätsverlust der Saccharase und Maltase im Jejunum und Duodenum.

Die Saccharase-Aktivität im Duodenum hatte sich auch nach 5 Tagen noch nicht erholt. Der Wert lag unter 10 % des Ausgangswertes.

Im Jejunum zeigten sich dagegen nach 120 Std. erste Regenerationszeichen. (Abb. 13)

Ähnlich drastische Veränderungen zeigten die Maltase-Aktivitäten:

Deutliche Reduktion während der ersten 48 Std.; über weitere 48 Std. gleichbleibende Werte, nach 120 Std. erste Erholungszeichen. (Abb. 14)

Die Lactase-Aktivitäten zeigten nur in der Duodenal-schleimhaut eine statistisch signifikante Reduktion. (Abb. 15)

Die Cellobiasewerte waren ebenfalls deutlich reduziert, jedoch statistisch nicht signifikant. (Abb. 16)

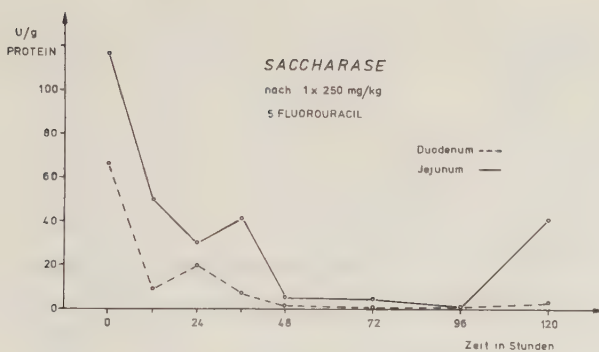


Abb.13: Saccharase-Aktivitäten der Dünndarmschleimhaut der Ratte nach 1 x 250 mg/kg KG 5-Fluorouracil. Mediane aus jeweils 6 Meßwerten.

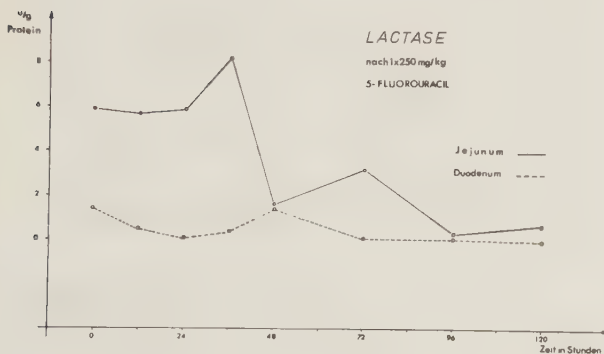


Abb.14: Lactase-Aktivitäten der Dünndarmschleimhaut der Ratte nach 1 x 250 mg/kg 5-Fluorouracil. Mediane aus jeweils 6 Meßwerten.

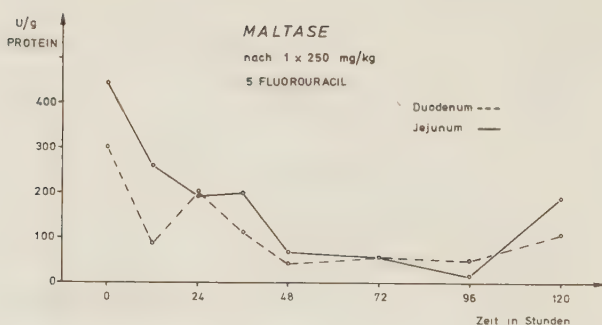


Abb.15: Maltase-Aktivitäten der Dünndarmschleimhaut der Ratte nach 1 x 250 mg/kg 5-Fluorouracil. Mediane aus jeweils 6 Meßwerten.

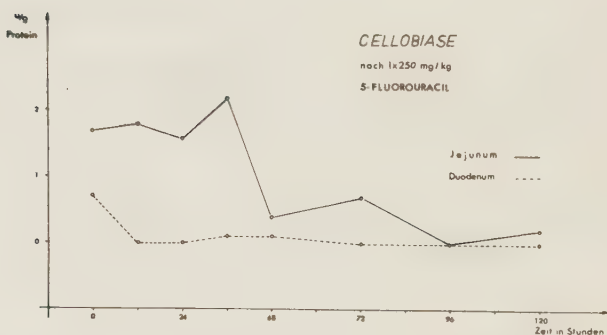


Abb.16: Cellobiase-Aktivitäten der Dünndarmschleimhaut der Ratte nach 1 x 250 mg/kg 5-Fluorouracil. Mediane aus jeweils 6 Meßwerten.

Auch in der Versuchsreihe, in der die Ratten an acht aufeinander folgenden Tagen jeweils 12,5 mg/kg 5-Fluorouracil gespritzt bekamen, fielen die Disaccharidase-Aktivitäten ab; in der Jejunal Schleimhaut in statistisch signifikantem Maße. Mehrfach zeigten sie zwischenzeitlich eine Tendenz zum Anstieg, doch durch weitere Zytostatikagaben wurden sie auf einem relativ niedrigen Niveau gehalten. Erst nach Abschluß der Behandlung konnten wir einen konstanten Anstieg aller Werte über 72 Std. verzeichnen. (Tab. 8 und 9, Abb. 18, 19, 20, 21)

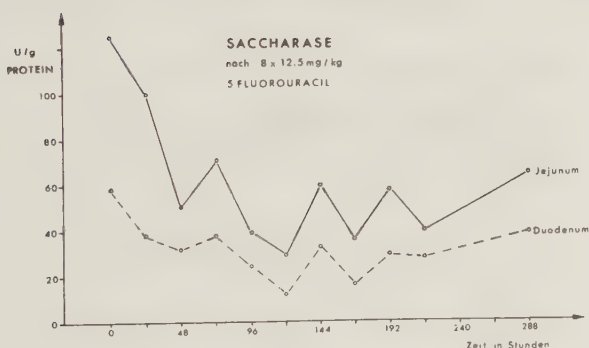


Abb.18: Saccharase-Aktivitäten der Dünndarmschleimhaut der Ratte unter zytostatischer Behandlung mit 5-Fluorouracil (x 12,5 mg/kg im Abstand von jeweils 24 Std.).

Mediane aus jeweils 6 Meßwerten.

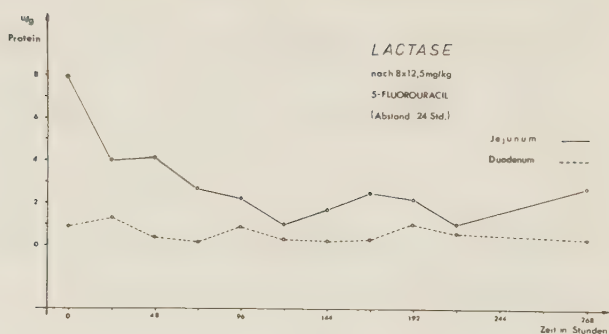


Abb.19: Lactase - Aktivitäten der Dünndarmschleimhaut der Ratte unter zytostatischer Behandlung mit 5-Fluorouracil (8 x 12,5 mg/kg im Abstand von jeweils 24 Std.). Mediane aus je 6 Meßwerten.

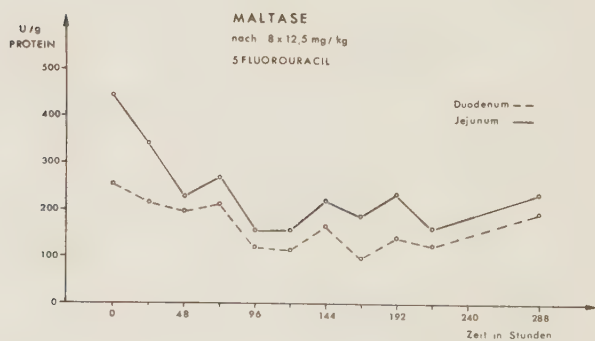


Abb.20: Maltase - Aktivitäten der Dünndarmschleimhaut der Ratte unter zytostatischer Behandlung mit 5-Fluorouracil (8 x 12,5 mg/kg im Abstand von jeweils 24 Std.). Mediane aus je 6 Meßwerten.

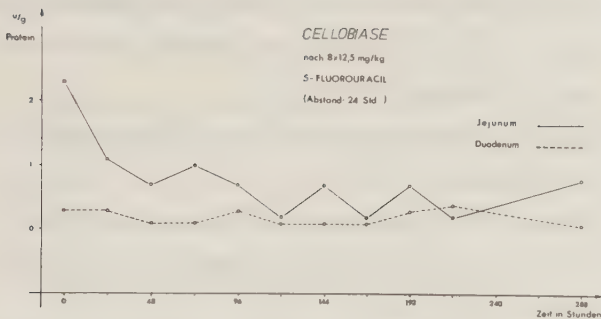


Abb.21: Cellobiaseaktivitäten der Dünndarmschleimhaut der Ratte unter zytostatischer Behandlung mit 5-Fluorouracil (8 x 12,5 mg/kg im Abstand von jeweils 24 Stunden).
Mediane aus jeweils 6 Meßwerten.

4. D i s k u s s i o n

4,1. Aufbau der Dünndarmmucosa

Die Schleimhaut des Dünndarms besteht aus der Muscularis mucosae, der Lamina propria und dem Mucosa-Epithel. Sie bildet Villi und Krypten. Lumenwärts sind Villi und Krypten von einem einschichtigen Zylinderepithel mit einem Bürstensaum bedeckt.

Dieser Bürstensaum weist zwei große Zellgruppen mit unterschiedlicher Funktion auf:

1. Die undifferenzierten Zellen des Kryptenepithels;
durch ständige Zellteilung sorgen sie für kontinuierlichen Zellnachschub.
2. Die differenzierten Zellen des Zottenepithels; sie haben ihre Teilungsfähigkeit verloren, sind jedoch Träger der Bürstensaumenzyme (z.B. der Disaccharidasen) und der für die Nahrungsabsorption notwendigen Transportsysteme.

4,2. Zellerneuerung im Magen-Darm-Kanal

Der Mechanismus der Zellerneuerung wurde vielfach untersucht und ist bei Laboriumstieren und Menschen gut bekannt. (9,17)

Die Zellerneuerung findet ausschließlich in den Krypten statt. Nur die hier lokalisierten, undifferenzierten Zellen sind zur Teilung befähigt. Die aus der Zellteilung hervorgehenden Tochterzellen wandern durch den Kryptenhals, ersetzen kontinuierlich das Zottenepithel und werden an der Zottenspitze im Bereich einer Extrusions-

zone ins Darmlumen abgestoßen. Nach Verlassen der Krypte verlieren die Epithelien ihre Teilungsfähigkeit. Gleichzeitig kommt es zur Zelldifferenzierung und Bildung der für die Funktion wichtigen Bürstensaumenzyme. (9)

Die Zellwanderung vom Kryptengrund zur Zottenspitze dauert beim Menschen 5-7 Tage (17), bei der Ratte dagegen nur etwa 2 Tage. (19)

Im allgemeinen stehen Zellregeneration und Zellverlust in einem ausgewogenen Verhältnis zueinander. (steady - state!)

4,3. Störfaktoren im Zellerneuerungs-Mechanismus

Verschiedene Faktoren können eine Verschiebung des physiologischen Gleichgewichts - Zellerneuerung und Zellverlust - zur einen oder anderen Seite verursachen.

Der Einfluß sowohl endogener Faktoren (physiologisches Altern, hormonelle Steuerung, bes. der NNR, genetische Faktoren), aber auch exogener Faktoren (Nahrungsentzug, Schädigung der Darmflora, Strahlenschäden, Zytostatikabehandlung) auf die Zellproliferation wurde in umfangreichen Experimenten untersucht. (2, 3, 7, 8, 10, 21, 23, 25)

Wird primär das Kryptenepithel geschädigt, so resultiert ein ungenügender Zellnachschub, der bei gleichbleibender Zellwanderungsrate und gleichem Zellverlust zu Zottenatrophie führt.

Wird dagegen das Epithel der Villi geschädigt, kommt es

zu gesteigertem Zellverlust, der auch bei normaler oder gesteigerter Proliferationstätigkeit in Krypten nur begrenzt ausgleichbar ist. Die Folge ist eine Zottenatrophie mit dem klinischen Bild der Malabsorption.

4,4. Beeinflussung der Disaccharidasen der Dünndarm-schleimhaut der Ratte unter zytostatischer Behandlung mit 5-Fluorouracil

Das Zytostatikum 5-Fluorouracil aus der Reihe der Antimetaboliten wird wegen seiner besonderen Wirksamkeit auf Tumoren des Magen-Darm-Trakts bei der Behandlung gastrointestinaler Tumoren häufig angewendet.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, ob die besondere Affinität zum Darm auch mit größeren Nebenwirkungen gekoppelt ist. Wir untersuchten den Einfluß von 5-Fluorouracil auf die Disaccharidasen der Dünndarm-schleimhaut der Ratte.

Wir wählten die Disaccharidasen als Parameter für unsere Studien, da die Disaccharidasen in Koppelung mit Transportsystemen eine zentrale Stellung bei der Spaltung und Absorption der Zucker einnehmen. (4)

In allen drei Versuchsreihen konnten wir ein signifikantes Absinken der Disaccharidasen-Aktivitäten beobachten.

Schon nach sehr kleinen Dosen (8 x 12,5 mg/kg), die noch unter den beim Menschen üblichen Tagesdosen lagen, kam es zu einem statistisch signifikanten Abfall der Disaccharidasewerte, (Tabelle 8 und 9), der durch kontinuierliche

Verabreichung des Zytostatikums auf etwa gleichbleibendem Niveau gehalten wurde. Morphologisch zeigte sich dagegen keine Veränderung an der Dünndarmschleimhaut.

Bei unseren beiden Stoßversuchen mit einer einmalig verabreichten Dosis konnten wir ein charakteristisches dreiphasiges Aktivitätsprofil erkennen:

Abfall der Werte - Erholung - erneuter Aktivitätsverlust.

Uns überraschte die Tatsache, daß der erste Aktivitätsverlust im allgemeinen bereits sehr früh einsetzte (nach 1 x 250 mg/kg schon nach 12 Stunden!), also zu einem Zeitpunkt, an dem ein Funktionsausfall noch nicht zu erwarten ist, wenn 5-Fluorouracil nur über die Beeinträchtigung der teilungsfähigen Zellen im Kryptengrund wirken würde. Wie schon erwähnt, dauert es bei der Ratte ca. 48 Std., bis die Epithelien vom Kryptengrund bis zur Zottenspitze gewandert sind. Ein Stop der Zellteilung könnte sich demnach erst nach 48 Std. auswirken, da bis dahin noch genügend funktionstüchtige differenzierte Zottenepithelien zur Verfügung stehen, die als nicht teilungsfähige Zellen von Zytostatika nicht zerstört werden.

Dieser sehr früh einsetzende Aktivitätsverlust macht daher einen direkten toxischen Effekt des 5-Fluorouracils auf die Disaccharidasen wahrscheinlich.

Diese Annahme wird durch Untersuchungen anderer Autoren bekräftigt. Herbst und Mitarbeiter (14) fanden nach Behandlung von Ratten mit Colchizin (einem Mitoseblocker) eine Verminderung der Saccharasewerte. Die gleichzeitig

geprüfte Aktivität der Uridinkinase, eines Nicht-Bürstensaumenzyms, war dagegen nicht reduziert. Wenn die Wirkung über den mitoseblockierenden Mechanismus des Colchizins zustande gekommen wäre, dann hätte auch das intrazelluläre Enzym Uridinkinase in Mitleidenschaft gezogen werden müssen. Diese Überlegung macht einen direkten toxischen Effekt des Colchizins auf die Disaccharidasen wahrscheinlich.

Darüber hinaus hat Colchizin, wie auch 5-Fluorouracil, einen Einfluß auf die Motilität des Verdauungstrakts, sowie auf den Appetit und die Nahrungsaufnahme. Der verminderten Nahrungsaufnahme (bei hoher Dosierung besonders stark ausgeprägt) kommt eine erwähnenswerte Bedeutung zu. Denn im Hungerzustand kommt es nicht mehr zu morphologischen und proliferationskinetischen Veränderungen der Darmmucosa, sondern auch zu Funktionsausfällen. Die Spaltung der Disaccharide kann durch die im Hungerzustand deutlich verminderten Disaccharidase-Aktivitäten (15) gestört sein.

Nach Abklingen des direkten toxischen Angriffs des 5-Fluorouracils auf die Bürstensaumenzyme kommt es zu einer Erholung der Aktivitäten (36 Std. nach 1 x 250mg/kg).

Der nach 48 Std. erneut einsetzende Abfall der Disaccharidasenwerte ist nun durch den Eingriff des 5-Fluorouracils in die DNS-Synthese bedingt, der aber physiologischerweise frühestens 48 Std. nach zytostatischer Behandlung zum Tragen kommen kann, da die Zellwanderung vom Kryptengrund zur Zottenspitze bei der Ratte 2 Tage

dauert. Bei hoher Dosierung wird die Zellneubildung eine Zeit lang unterbrochen. Das physiologische Gleichgewicht zwischen Zellproliferation und Zellverlust ist gestört. Es kommt zu einem Verlust von funktionstüchtigen differenzierten Epithelien mit Verbreiterung und Verkürzung der Zotten (Abb.5). Die Verminderung der funktionstüchtigen Zellen zieht einen Abfall der Disaccharidase-Aktivitäten nach sich.

Offenbar ist das Absinken der Disaccharidasewerte nicht nur durch Verminderung der Zahl der funktionstüchtigen Zellen bedingt; denn, wenn die am 3.-4.Tag beschleunigt einsetzende Zellproliferation im Kryptengrund den morphologischen Schaden nach 6 - 7 Tagen behoben hat, bleiben die Disaccharidasewerte weiterhin erniedrigt. (Besonders deutlich ausgeprägt bei 1 x 250 mg/kg; nach 120 Std. nur zögernd einsetzende Zeichen der Erholung.)

Anscheinend sind die Zellen, die nach Ende des zytostatischen Einflusses von 5-Fluorouracil aus beschleunigter Zellteilung hervorgehen und histologisch keine Abweichungen zeigen, noch eine Zeit lang in ihrer Funktion beeinträchtigt.

Bei unseren Untersuchungen machten wir die Beobachtung, daß die Tiere individuell sehr unterschiedlich auf die zytostatische Behandlung reagierten. Dieses Verhalten war nicht nur makroskopisch am Grad der Darmschäden zu erkennen, sondern drückte sich auch in einer ziemlich

großen Schwankungsbreite der Meßwerte aus. Die unterschiedliche Empfindlichkeit der Ratten zeigte sich besonders deutlich bei hohen Dosierungen. Hierbei kam zusätzlich zum Tragen, daß die empfindlichen und somit geschädigten Tiere weniger Nahrung zu sich nahmen, wodurch ein zusätzlicher Disaccharidase-Aktivitätsverlust provoziert wurde. (15)

5. Z u s a m m e n f a s s u n g

Das Zytostatikum 5-Fluorouracil aus der Reihe der Antimetaboliten zeichnet sich durch große Affinität zum Magen-Darm-Kanal aus. Es greift dabei aber nicht nur selektiv in den Generationszyklus der Tumorzellen ein, sondern beeinträchtigt auch gesundes, rasch proliferierendes Gewebe.

Besondere Bedeutung kommt den Nebenwirkungen auf den Magen-Darm-Trakt zu, die gerade bei diesem Zytostatikum in hohem Maße zu beobachten sind.

In vorliegender Arbeit wurde die Auswirkung des 5-Fluorouracils auf die Disaccharidasen der Dünndarmschleimhaut der Ratte untersucht. Die Disaccharidasen sind von besonderer Bedeutung, da sie eng mit Transportsystemen verknüpft sind und eine zentrale Stellung in der Zuckerspaltung und -absorption einnehmen.

In allen unseren Versuchsreihen fanden wir nach 5-Fluorouracil einen deutlichen Abfall der Disaccharidaseaktivitäten, der mit steigender Dosierung auch mit morphologischen Veränderungen der Mucosa gekoppelt war.

Das von uns gefundene Aktivitätsprofil: Rasches Absinken der Werte - Erholungsphase - erneuter Aktivitätsabfall, ist möglicherweise durch einen Doppelangriff des Zytostatikums zu erklären.

Der erste rasche Aktivitätsverlust ist vermutlich auf einen direkten toxischen Einfluß des 5-Fluorouracils auf die differenzierten Zellen des Bürstensaums zurückzuführen.

Der zweite Angriffspunkt, nämlich die Beeinflussung der Zellproliferation, kommt dagegen erst später zum Tragen, da die Zellwanderung von der Krypte zur Zotten-
spitze bei der Ratte etwa 48 Std. dauert. Dadurch ist der zweite Aktivitätsverlust zu erklären.

Nach morphologischer Restitution sind die Disaccharidase-Aktivitäten noch längere Zeit erniedrigt.

Bei therapeutischer Anwendung von 5-Fluorouracil am Menschen sollte daher mehr als bisher an die Möglichkeit funktioneller Darmschleimhautschäden gedacht werden.

6. Tabellarischer Anhang

Tabelle 4: Disaccharidasen in der Duodenalschleimhaut der

Ratte nach 1x100 mg/kg KG 5-Fluorouracil

Z e i t in Stunden	D I S A C C H A R I D A S E N				
		Saccharase	Lactase	Maltase	Cellobiase
0	$\bar{x}$	59,7	1,7	330,4	0,6
	s	10,4	0,6	39,2	0,3
24	$\bar{x}$	42,1	0,6	292,7	0,4
	s	7,0	0,6	47,9	0,2
48	$\bar{x}$	14,3 ⁺	0,7	49,9	0,2
	s	9,6	1,0	36,8	0,3
72	$\bar{x}$	9,2 ⁺	0,8	65,6 ⁺	0,2
	s	5,7	0,4	18,4	0,2
96	$\bar{x}$	36,3	0,7	179,6 ⁺⁺	0,3
	s	12,2	0,6	107,9	0,2
120	$\bar{x}$	44,3	0,9	237,2	0,3
	s	19,6	0,8	68,1	0,2
144	$\bar{x}$	70,7	1,2	321,3	0,7
	s	16,4	1,0	70,3	0,3
168	$\bar{x}$	46,5	0,5	244,0	0,2
	s	3,6	0,4	30,8	0,1
192	$\bar{x}$	41,2	0,6	218,3	0,2
	s	13,7	0,6	44,8	0,2

$\bar{x}$ = Mittelwert von jeweils 6 Einzelwerten

s = Standardabweichung

+ = statistisch signifikanter Unterschied zum Ausgangswert ($p \leq 0,01$)

++ = auffälliger Unterschied ($p \leq 0,05$)

Tabelle 5: Disaccharidasen der Jejunal Schleimhaut
der Ratte nach 1x100 mg/kg 5-Fluorouracil

Z e i t in Stunden		D I S A C C H A R I D A S E N			
		Saccharase	Lactase	Maltase	Cellobiase
0	$\bar{x}$	116,4	7,6	445,3	2,4
	s	13,1	1,1	60,2	0,3
24	$\bar{x}$	116,1	7,6	428,6	2,2
	s	10,2	2,3	74,2	1,1
48	$\bar{x}$	65,2 ⁺⁺	5,7	258,5 ⁺⁺	1,5
	s	16,5	2,2	60,1	0,7
72	$\bar{x}$	55,9 ⁺	2,9	228,0 ⁺	0,9
	s	39,1	2,0	128,1	0,8
96	$\bar{x}$	26,6 ⁺	1,4 ⁺⁺	141,5 ⁺	0,4 ⁺⁺
	s	19,5	1,8	59,1	0,5
120	$\bar{x}$	85,6	4,4	222,5 ⁺	1,2
	s	26,6	2,7	81,1	1,0
144	$\bar{x}$	65,9 ⁺⁺	4,2	254,9 ⁺	1,4
	s	17,2	4,4	36,2	1,0
168	$\bar{x}$	60,3 ⁺⁺	4,5	221,2 ⁺	1,3
	s	11,9	3,1	31,9	0,8
192	$\bar{x}$	59,1 ⁺⁺	6,3	219,8 ⁺	1,6
	s	16,2	1,8	39,7	0,7

$\bar{x}$ = Mittelwert von jeweils 6 Einzelwerten

s = Standardabweichung

+ = statistisch signifikanter Unterschied zum Ausgangswert ($p \leq 0,01$)

++ = auffälliger Unterschied ($p \leq 0,05$)

Tabelle 6: Disaccharidasen der Duodenalschleimhaut
der Ratte nach 1x250 mg/kg 5-Fluorouracil

Zeit in Stunden	DISACCHARIDASEN				
		Saccharase	Lactase	Maltase	Cellobiase
0	$\bar{x}$	66,0	1,4	303,1	0,7
	s	21,7	0,6	19,3	1,0
12	$\bar{x}$	9,3 ⁺	0,5 ⁺⁺	86,7 ⁺	0,0
	s	5,5	0,5	34,6	0,1
24	$\bar{x}$	21,1 ⁺	0,1 ⁺	205,7	0,0
	s	10,1	0,1	66,9	0,1
36	$\bar{x}$	7,8 ⁺	0,4 ⁺⁺	96,1 ⁺	0,1
	s	5,7	0,4	49,4	0,1
48	$\bar{x}$	3,4 ⁺	1,4	45,1 ⁺	0,1
	s	2,9	0,6	14,9	0,2
72	$\bar{x}$	10,5 ⁺	0,1 ⁺	59,0 ⁺	0,0
	s	22,0	0,2	86,3	0,0
96	$\bar{x}$	10,1 ⁺	0,1 ⁺	52,3 ⁺	0,0
	s	21,6	0,2	85,0	0,0
120	$\bar{x}$	9,8 ⁺	0,0 ⁺	109,7 ⁺	0,0
	s	10,6	0,1	97,3	0,0

$\bar{x}$ = Mittelwert aus jeweils 6 Einzelwerten

s = Standardabweichung

+ = statistisch signifikanter Unterschied

zum Ausgangswert ($p \leq 0,01$)

++ = auffälliger Unterschied ($p \leq 0,05$)

Tabelle 7: Disaccharidasen der Jejunal Schleimhaut
der Ratte nach 1x250 mg/kg 5-Fluorouracil

Z e i t in Stunden	D I S A C C H A R I D A S E N				
	Saccharase	Lactase	Maltase	Cellobiase	
0	$\bar{x}$	117,1	5,9	445,3	1,7
	s	16,0	1,8	60,3	0,5
12	$\bar{x}$	46,6 ⁺	5,7	241,4 ⁺	1,8
	s	16,1	5,6	85,9	1,3
24	$\bar{x}$	34,5 ⁺	5,9	201,7 ⁺	1,6
	s	16,7	3,5	58,5	1,0
36	$\bar{x}$	43,4 ⁺	8,2	200,3 ⁺	2,2
	s	26,0	4,7	36,8	1,3
48	$\bar{x}$	6,5 ⁺	1,6	64,2 ⁺	0,4
	s	3,6	1,0	20,0	0,2
72	$\bar{x}$	7,6 ⁺	3,2	53,2 ⁺	0,7
	s	4,0	3,6	34,1	0,4
96	$\bar{x}$	0,9 ⁺	0,3	14,6 ⁺	0,0
	s	1,0	0,4	11,5	0,0
120	$\bar{x}$	42,9 ⁺	0,7	181,2 ⁺	0,2
	s	21,3	0,6	64,6	0,2

$\bar{x}$ = Mittelwert aus jeweils 6 Einzelwerten

s = Standardabweichung

+ = statistisch signifikanter Unterschied

zum Ausgangswert ($p \leq 0,01$)

Tabelle 8: Disaccharidasen der Duodenalschleimhaut der Ratte unter zytostatischer Behandlung mit 5-Fluorouracil (8 x 12,5 mg/kg im Abstand von jeweils 24 Std.)

Z e i t in Stunden	D I S A C C H A R I D A S E N				
		Saccharase	Lactase	Maltase	Cellobiase
0	$\bar{x}$	58,0	0,9	255,0	0,3
	s	13,6	0,5	45,5	0,2
24	$\bar{x}$	41,7	1,3	210,2	0,3
	s	15,8	0,6	32,1	0,3
48	$\bar{x}$	33,2	0,4	179,6	0,1
	s	10,0	0,5	33,9	0,1
72	$\bar{x}$	39,1	0,2	221,6	0,1
	s	17,3	0,3	82,2	0,1
96	$\bar{x}$	28,4	0,9	110,3	0,3
	s	18,8	0,7	41,9	0,2
120	$\bar{x}$	22,0	0,3	125,6	0,1
	s	23,2	0,4	81,0	0,1
144	$\bar{x}$	37,3	0,2	192,3	0,1
	s	18,6	0,3	83,4	0,1
168	$\bar{x}$	19,1 ⁺⁺	0,3	102,3 ⁺⁺	0,1
	s	13,2	0,4	43,8	0,1
192	$\bar{x}$	29,1	1,0	151,5	0,3
	s	7,9	0,4	43,8	0,1
216	$\bar{x}$	28,1	0,6	133,5	0,4
	s	9,1	0,5	57,0	0,3
288	$\bar{x}$	38,3	0,3	195,0	0,1
	s	6,6	0,4	35,2	0,1

$\bar{x}$ = Mittelwert aus je 6 Einzelwerten

s = Standardabweichung

+ = stat. signif. Unterschied z. Ausgangswert ($p \leq 0,01$)

++ = auffälliger Unterschied ($p \leq 0,05$)

Tabelle 9: Disaccharidasen der Jejunal Schleimhaut der Ratte unter zytostatischer Behandlung mit 5-Fluorouracil (8 x 12,5 mg/kg im Abstand von jeweils 24 Std.)

Z e i t in Stunden	D I S A C C H A R I D A S E N				
	Saccharase	Lactase	Maltase	Cellobiase	
0	$\bar{x}$	124,6	7,9	445,3	2,3
	s	29,5	2,3	60,2	0,7
24	$\bar{x}$	95,3	4,0	342,2	1,1
	s	11,2	1,5	44,6	0,7
48	$\bar{x}$	51,9 ⁺	4,1	217,8 ⁺	0,7 ⁺
	s	9,4	1,5	32,6	0,3
72	$\bar{x}$	67,7	2,7 ⁺⁺	287,4	1,0
	s	38,7	1,3	131,8	0,8
96	$\bar{x}$	47,4 ⁺	2,2 ⁺⁺	186,4 ⁺	0,7 ⁺
	s	19,9	1,2	64,6	0,4
120	$\bar{x}$	36,4 ⁺	1,0 ⁺	167,8 ⁺	0,2 ⁺
	s	31,6	1,3	98,8	0,3
144	$\bar{x}$	60,1 ⁺	1,7 ⁺	225,8 ⁺	0,7 ⁺
	s	18,1	1,2	54,6	0,3
168	$\bar{x}$	36,0 ⁺	2,5 ⁺⁺	182,9 ⁺	0,2 ⁺
	s	13,2	4,3	38,7	0,2
192	$\bar{x}$	61,2 ⁺⁺	2,2 ⁺	234,5 ⁺	0,7 ⁺
	s	19,4	2,0	57,8	0,6
216	$\bar{x}$	43,7 ⁺	1,0 ⁺	176,3 ⁺	0,2 ⁺
	s	14,3	0,8	47,7	0,2
288	$\bar{x}$	65,8 ⁺⁺	2,7 ⁺⁺	244,9 ⁺⁺	0,8 ⁺
	s	20,1	1,0	74,8	0,5

$\bar{x}$ = Mittelwert aus je 6 Einzelwerten

s = Standardabweichung

+ = stat. signif. Unterschied z. Ausgangswert ($p \leq 0,01$)

++ = auffälliger Unterschied ($p \leq 0,05$)

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. Auricchio, S., Rubino, A., Tosi, R., Semenza, G.,
Kistler, H., A. Prader:

Disaccharidase activities in human intestinal
mucosa.

Enzymol. biol. clin. 3 (1963), 193

2. Berndt, H.:

Malabsorption due to cytostatics.

Digestion 2 (1969), 358

3. Brown, H.O., Levina, M.L., M. Lipkin:

Inhibition of intestinal epithelial cell
renewal and migration induced by starvation.

Am. J. Physiol. 205 (1963), 868

4. Crane, R. K.:

Organisation der digestiv-absorptiven Funktion
an der Membran des Bürstensaums.

In: Rommel, K., P.H. Clodi: Biochemische
und klinische Aspekte der Zuckerabsorption.

Schattauer, Stuttgart 1970

5. Dahlqvist, A.:

Method for assay of intestinal disaccharidases.

Anal. Biochem. 7 (1964), 18

6. Dahlqvist, A.:

Assay of intestinal disaccharidases.

Anal. Biochem. 22 (1968), 99

7. Dubos, R.:

The microbiota of the gastrointestinal tract.

Gastroenterology 51 (1966), 868

8. Eder, M.:

Experimentelle Untersuchungen über Schädigungen
der Darmschleimhaut.

Verh. d. Dtsch. Ges. f. Path. 49 (1965), 330

9. Eder, M.:

Zellerneuerung im Magen-Darm-Trakt.

Verh. d. Dtsch. Ges. f. Path. 50 (1966), 75

10. Eder, M.:

Änderungen in der physiologischen Zellregene-
ration der Dünndarmschleimhaut bei Tetra-
cyclinbehandlung.

Klin. Wschr. 44 (1966), 1158

11. Eder, M., Rostock, H., G. Vogel:

Die Wirkung von Folsäureantagonisten (Metho-
trexat) auf die Regeneration der Darm-
schleimhaut.

Virchows Arch. path. Anat. 341 (1966), 164

12. Folin, O., V. Ciocalteu:

On tyrosine and tryptophane determinations
in proteins.

J. Biol. Chem. 73 (1927), 627

13. Hansen, H.Th., Drube, H.Chr., Klein, U.E., K.Zielke :
Untersuchungen über Muster und Verteilung
von Enzymen in der Schleimhaut des
Gastrointestinaltrakts.
Gastroenterologia (Basel) 106 (1966), 345
14. Herbst, J.J., Hurwitz, R., Sunshine, P., N.Kretschmer :
Effect of colchicine on intestinal
disaccharidases : Correlation with
biochemical aspects of cellular renewal.
J. Clin. Invest. 49 (1970), 530
15. Knudsen, K.B., Bradley, E.M., Lecocq, F.R.,
Bellamy, H.M., J.D. Welsh :
Effect of fasting and refeeding on the
histology and disaccharidase activity of
the human intestine.
Gastroenterology 55 (1968), 46
16. Lambert, R. :
Surgery of the digestive system in the rat.
C.C. Thomas, Springfield-Illinois, USA 1965
17. Leblond, C.P., Messier, B., B. Kopriwa :
Tymidine- H^3 as a tool of the investigation
of the renewal of cell populations.
Lab. invest. 8 (1956), 296
18. Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L., R.J. Randall:
Protein measurement with the Folin-Phenol-reagent.
J. Biol. Chem. 193 (1951), 265

19. Mc Donald, W.C., Trier, J.S., N.B. Everett:

Cell Proliferation and migration in the
stomach, duodenum and rectum of man.

Radioautographic studies.

Gastroenterology 46 (1964), 405

20. Pietsch, P.:

Pathologie und Klinik medikamentöser

Schäden des Verdauungskanal.

G. Fischer, Jena 1965

21. Riecken, E.O., G.A. Martini:

Die Klassifizierung pathologischer Dün-
darmschleimhautbilder.

Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 998

22. Sachs, L.:

Statistische Auswertungsmethoden.

Springer, Berlin- Heidelberg- New York 1972

23. Sherman, F.G., H. Quastler:

DNA - synthesis in irradiated intestinal
epithelium.

Exp. Cell. Res. 19 (1960), 343

24. Trier, J.S.

Morphologic alterations induced by methotrexate
in the mucosa of human proximal intestine.

I. Serial observations by light microscopy.

Gastroenterology 42 (1962), 295

25. Trier, J.S. :

Morphology of the epithelium of the small
intestine. In : Handbook of Physiology,
Section 6 : Alimentary canal. Vol. III.
Intestinal absorption.
Amer. Physiol. Soc., Washington 1968

Lebenslauf

Am 15. Juni 1950 kam ich als 5. Kind des Pfarrers
Hanskarl Müller und seiner Ehefrau Rosa Luise,
geb. Gollwitzer, in Berndorf/Ofr. zur Welt.

Von 1956 - 1960 besuchte ich die Grundschule in
Ingolstadt/Do. Nach weiteren 9 Schuljahren legte
ich im Sommer 1969 die Reifeprüfung am Ingolstädter
Katharinen-Gymnasium ab.

Seit Mai 1970 war ich an der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen
immatrikuliert und bestand im WS 1975/76 das
Staatsexamen.

Erlangen, im Februar 1976

Hedwig Müller

Copy - Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131 - 26197